Fluconazole Labatec® 2 mg/ mL

Composition

Principe actif: Fluconazolum.

Excipients: Natrii chloridum, aqua ad iniectabilia q.s.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution pour perfusion à 2 mg/1 mL.

Indications/Possibilités d'emploi

Candidoses des muqueuses. Celles-ci comprennent l'infection de l'oropharynx et de l'oesophage ainsi que les candidoses mucocutanées et les candidoses buccales atrophiques chroniques (irritation chez les porteurs de prothèse dentaire).

Aussi bien les patients sans affections associées que les patients immunodéficients peuvent être traités.

Candidose vaginale aiguë ou récidivante.

Prophylaxie des infections à Candida chez les patients atteints de tumeurs malignes et prédisposés à ce type d'infections en raison d'une chimiothérapie anticancéreuse ou d'une radiothérapie.

Dermatomycoses, y compris tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, infections cutanées à Candida ainsi que pityriasis versicolor.

L'utilisation dans le traitement de l'onychomycose n'est pas documentée cliniquement.

Candidémie.

Cryptococcose méningée et prophylaxie des récidives de cette maladie chez les patients sidéens. Chez certains patients atteints de cryptococcose méningée, l'effet antifongique du fluconazole se développe plus lentement que celui de l'amphotéricine B ou de
l'association d'amphotéricine B et de flucytosine, mais il n'existe cependant pas de différence significative par rapport au taux de guérison.

Possibilités d'emploi (pas encore documentées par des études comparatives):

Toutes les autres cryptococcoses (par exemple pulmonaire ou cutanée). Les patients sans maladies associées, les patients sidéens, les transplantés et les autres patients immunosupprimés peuvent être traités par fluconazole.
Le fluconazole ne doit pas être utilisé pour le traitement de la teigne (tinea capitis) chez l'enfant et l'adolescent.

Posologie/Mode d'emploi

La dose journalière du fluconazole sera déterminée en fonction de la nature et du degré de sévérité de l'infection fongique. La plupart des cas de candidose vaginale et oesophagienne répondent à l'administration d'une dose unique. Le traitement des infections qui nécessitent l'administration de doses multiples doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques ou les tests de laboratoire indiquent la disparition de l'infection fongique active. Un traitement de trop courte durée peut conduire à une récidive de l'infection active. Les patients sidéens atteints d'une cryptococcose méningée ou d'une candidose superficielle récidivante des muqueuses doivent généralement recevoir un traitement prolongé pour éviter les rechutes.

Emploi chez l'adulte

1. En cas de candidose oropharyngée, un traitement de 7 à 14 jours avec 50 à 100 mg 1×/j s'est avéré efficace. Si nécessaire, le traitement peut être prolongé chez les patients présentant une déficience immunitaire sévère.
Les porteurs de prothèse dentaire souffrant d'une candidose buccale atrophique devraient être traités par 50 mg une fois par jour pendant 14 jours. Un traitement antiseptique de la prothèse doit être appliqué simultanément.
Pour les autres cas d'infections à Candida des muqueuses (à l'exception de la candidose vaginale, voir ci-dessous), un traitement par 50 mg par jour pendant 14 à 30 jours s'est avéré efficace.
Lors de candidose oesophagienne, une dose unique de 400 mg de fluconazole constitue également un schéma posologique alternatif efficace.

2. En cas de candidose vaginale, administrer une dose unique de 150 mg de fluconazole par voie orale.

3. Pour la prophylaxie des infections à Candida chez les patients présentant une neutropénie induite par une chimiothérapie ou une radiothérapie, il est recommandé d'administrer 50 mg de fluconazole une fois par jour aussi longtemps que ces patients sont exposés au risque d'une infection fongique. L'administration de fluconazole doit être initiée quelques jours avant le début escompté de la neutropénie et se poursuivre encore durant 7 jours après que le nombre de neutrophiles ait dépassé 1000 cellules par mm^3.
Chez les patients ayant subi une chimiothérapie et présentant une neutropénie non sévère, une dose de 400 mg de fluconazole administrée une fois par semaine est efficace pour réduire l'incidence de la candidose oropharyngée.

4. Lors de mycoses cutanées, y compris tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris et les infections à Candida, il est recommandé d'administrer une dose de 150 mg une fois par semaine ou une dose de 50 mg une fois par jour. La durée du traitement est normalement de 2 à 4 semaines; elle peut cependant être de 6 semaines dans le cas d'une tinea pedis.
En cas de pityriasis versicolor, il est recommandé d'administrer une dose de 300 mg une fois par semaine durant 2 semaines.
Une troisième dose de 300 mg peut être nécessaire chez certains patients; en revanche, chez d'autres patients, une dose unique de 300 à 400 mg peut être suffisante. Une dose journalière unique de 50 mg durant 2 à 4 semaines constitue un schéma posologique alternatif.

5. Lors de candidémie, la dose habituelle est de 400 mg le premier jour et de 200 mg les jours suivants. En fonction de la réponse clinique, la dose peut être augmentée à 400 mg par jour. La durée du traitement dépend de la réponse clinique.

6. La posologie de la cryptococcose méningée et de la prophylaxie des récidives de cette maladie chez les patients sidéens est décrite aux points 6.a et 6.b ci-dessous, respectivement.

6.a. En cas de cryptococcose méningée ou d'autres infections à cryptocoques, la posologie habituelle est de 400 mg une fois par jour le premier jour, puis, en fonction de la réponse du patient, de 200 à 400 mg/j les jours suivants. La durée du traitement des infections à cryptocoques dépend de la réponse clinique et mycologique, mais elle est généralement de 6 à 8 semaines pour la cryptococcose méningée.

6.b. Pour la prophylaxie des récidives de la cryptococcose méningée chez les patients sidéens ayant répondu à la phase primaire du traitement, le fluconazole peut être administré sans restriction à raison d'une dose quotidienne de 200 mg en tant que traitement suppressif.

Aussi longtemps que l'on ne disposera pas d'une expérience suffisante relative à la durée nécessaire du traitement, il est recommandé d'appliquer le traitement indéfiniment.

Instructions spéciales pour le dosage

Emploi chez l'enfant et l'adolescent

Comme c'est le cas lors d'infections semblables chez l'adulte, la durée du traitement dépend de la réponse clinique et mycologique. Le fluconazole est administré une fois par jour.

La dose de fluconazole recommandée est de 2 à 3 mg/kg par jour pour les candidoses des muqueuses. Le premier jour, une dose initiale de 4 à 6 mg/kg peut être administrée afin d'atteindre plus rapidement les concentrations de l'état d'équilibre.

Pour le traitement de la candidémie et des infections à cryptocoques, la dose journalière recommandée est de 6 à 12 mg/kg, selon le degré de sévérité de l'affection.

Pour la prophylaxie d'une candidose chez les patients immunodéficients présentant un risque accru en raison d'une neutropénie faisant suite à une chimiothérapie ou une radiothérapie, la dose recommandée est de 3 mg/kg par jour (voir emploi chez l'adulte).

Emploi chez l'enfant de moins de 4 semaines

Chez le nouveau-né, l'élimination du fluconazole est lente. Pendant les 2 premières semaines de vie, administrer le même dosage (en mg/kg) que chez les enfants plus âgés, mais toutes les 72 heures seulement. Durant les 3e et 4e semaines de vie, la même dose sera administrée toutes les 48 heures.

Emploi chez le patient âgé
Si la fonction rénale est normale, il convient de suivre les recommandations posologiques générales. En cas de fonction rénale altérée (clairance de la créatinine <50 mL/min), la posologie doit être adaptée selon les indications suivantes.

Emploi chez le patient ayant une insuffisance rénale

Le fluconazole est principalement excrété dans l'urine sous forme inchangée. En cas de traitement par dose unique, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

Chez les patients présentant une fonction rénale réduite nécessitant un traitement par doses multiples, une dose initiale de 50 à 400 mg de fluconazole sera administrée. Ensuite, la dose journalière (selon l'indication) sera adaptée comme suit.

Clearance de la créatinine (mL/min)	Pourcentage de la dose recommandée
>50	100%
≤50 (sans dialyse)	50%
Dialyse régulière	100% après chaque dialyse

Si seule la concentration de la créatinine sérique (C_{cr}) est connue, la clairance de la créatinine
(Cl_{cr}) peut être estimée au moyen de la formule suivante:

Hommes: Cl_{cr} (mL/min) = [(140–âge) × (poids en kg)] : [72 × C_{cr} (mg/100 mL)].

Femmes: résultat de la formule ci-dessus, multiplié par 0,85.

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez les enfants présentant une insuffisance rénale. Par conséquent, il n'est pas possible d'établir des recommandations posologiques pour les enfants atteints d'insuffisance rénale.

Mode d'administration

Fluconazole Labatec 2 mg/ mL peut être administré en perfusion intraveineuse à raison de 10 mL/min au maximum. La voie d'administration sera choisie en fonction de l'état clinique du patient. Le passage d'une administration intraveineuse à une administration orale, ou vice versa, ne nécessite aucune modification de la posologie journalière. Le fluconazole i.v. est disponible sous forme de solution de NaCl à 0,9%. Le flacon de 50 mL avec 100 mg de fluconazole contient 7,5 mmol de Na+ et 7,5 mmol de Cl–, le flacon de 100 mL avec 200 mg de fluconazole contient 15 mmol de Na+ et 15 mmol de Cl–, le flacon de 200 mL avec 400 mg de fluconazole contient 30 mmol de Na+ et 30 mmol de Cl–. Puisque la forme parentérale de Fluconazole Labatec 2 mg/ mL contient une solution saline, il convient de tenir compte de l'apport liquide chez les patients nécessitant une restriction sodée ou hydrique.

Compatibilités

Bien qu'une dilution supplémentaire ne soit pas nécessaire, le fluconazole i.v. est compatible avec les solutions pour perfusion suivantes:

a) Dextrose à 20%
b) Solution de Ringer
c) Solution de Hartmann.
d) Chlorure de potassium 1% dans du dextrose 5%
e) Bicarbonate de soude 4,2%
f) Solution saline (NaCl) physiologique.

Fluconazole Labatec 2 mg/ mL peut être administré avec une perfusion déjà en place de l'un des solutés susmentionnés. Bien qu'aucune incompatibilité spécifique ne soit connue, le mélange avec d'autres médicaments avant la perfusion est déconseillée.
(Pour ce qui concerne la compatibilité de la solution de Fluconazole Labatec 2 mg/ mL pour perfusion, cf. chapitre: «Remarques particulières, Incompatibilités».)

Contre-indications

Fluconazole Labatec 2 mg/ mL est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au fluconazole, à un quelconque excipient de Fluconazole Labatec 2 mg/ mL ou à des composés azolés apparentés.

De même, l'administration de terfénadine, de pimozide ou de cisapride chez des patients traités par fluconazole est contre-indiquée (cf. «Interactions»).

Mises en garde et précautions

De rares cas d'atteinte hépatotoxique sévère ont été observés avec le fluconazole, dont certains ont eu une issue fatale. Cependant, il s'agissait surtout de patients atteints de graves maladies de fond. Dans les cas d'hépatotoxicité liés au fluconazole, aucune relation manifeste avec la dose journalière totale, la durée du traitement, le sexe ou l'âge des patients n'a été mise en évidence. En règle générale, l'hépatotoxicité du fluconazole s'est montrée réversible après l'arrêt du traitement.

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués régulièrement durant un traitement par fluconazole.

Les patients qui, lors du traitement avec du fluconazole, présentent des valeurs anormales des tests de la fonction hépatique doivent être surveillés afin de prévenir une lésion hépatique plus grave. Le traitement par fluconazole doit être arrêté lors de l'apparition de signes ou symptômes cliniques d'une affection hépatique pouvant être imputée au fluconazole.

Le fluconazole est un inhibiteur de l'iso-enzyme CYP2C9 du cytochrome P450 et dans une moindre mesure du CYP2D6 et du CYP3A4. L'administration de fluconazole à des patients recevant en même temps des substances métabolisées par le CYP2C9, le CYP2D6 ou le CYP3A4 peut entraîner une élévation des taux sériques de ces substances. Lorsque ces substances ont une marge thérapeutique étroite, les patients seront attentivement surveillés (cf. chapitre «Interactions»).

Dans des cas rares, des patients ont développé, durant le traitement par le fluconazole, des réactions cutanées exfoliatives telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique. Les patients sidéens sont davantage exposés à l'apparition de réactions cutanées graves. En cas d'apparition d'un exanthème pouvant être mis en relation avec le fluconazole chez un patient traité pour une infection fongique superficielle, le traitement doit être arrêté. Lorsqu'un exanthème apparaît chez un patient atteint d'une infection fongique invasive/systémique, une surveillance stricte s'impose et l'administration de fluconazole
doit être arrêtée si une éruption bulleuse ou un érythème multiforme se développe.
Comme avec d'autres dérivés azolés, de rares cas d'anaphylaxie ont été rapportés.

Certains dérivés azolés, dont le fluconazole, ont été mis en relation avec un allongement du segment QT sur l'ECG. Très rarement depuis l'introduction sur le marché, des allongements de l'intervalle QTc et des torsades de pointes ont été observés chez des patients sous fluconazole.

Bien que l'existence d'un lien entre la prise de fluconazole et des allongements de l'intervalle QT ne soit pas établie, le fluconazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque potentiels de proarythmies. Les facteurs de risque comprennent des allongements du QT, une cardiomyopathie, des déséquilibres électrolytiques (en particulier, toute hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie doit être corrigée avant l'administration de fluconazole), des arythmies et une médication associée pouvant allonger l'intervalle QT (voir «Interactions»).

Interactions

Le fluconazole inhibe la dégradation de divers médicaments ou interagit d'autres façons avec certains médicaments (voir ci-après). Une surveillance stricte s'impose lors de l'administration de ces médicaments et leurs concentrations plasmatiques doivent être contrôlées plus fréquemment.

Système du cytochrome P450

Le fluconazole est un substrat de l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450.

En cas d'administration concomitante de fluconazole et d'inducteurs du CYP3A4 (p.ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, millepertuis (Hypericum perforatum) ou de préparations à base de millepertuis), une diminution de la concentration sérique de fluconazole ne peut pas être exclue. Par conséquent, les patients auxquels du fluconazole est administré en même temps que des inducteurs du CYP3A4 devront faire l'objet d'une surveillance des taux plasmatiques durant le traitement et, le cas échéant, une adaptation de la dose de fluconazole devra être envisagée.

Le fluconazole est un inhibiteur de l'iso-enzyme CYP2C9 du cytochrome P450 et dans une moindre mesure du CYP2D6 et du CYP3A4. L'administration de fluconazole à des patients recevant en même temps des substances métabolisées par le CYP2C9, le CYP2D6 ou le CYP3A4 peut entraîner une élévation des taux sériques de ces substances. Tant qu'aucune information définitive à ce sujet n'aura été publiée, l'administration de fluconazole à ces patients se fera avec prudence et ils seront l'objet d'une surveillance attentive.

Erythromycine, antifongiques imidazolés

Etant donné que l'érythromycine et quelques antifongiques imidazolés sont oxydés par un processus de métabolisation classique impliquant l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450, une interaction entre le fluconazole (un dérivé triazolé) et l'érythromycine ou certains antifongiques imidazolés ne peut être exclue.

Azithromycine

Une étude d'interaction pharmacocinétique a montré que lors de l'administration de doses uniques d'azithromycine (1200 mg) et de fluconazole (800 mg), aucune interaction significative ne s'est produite entre le fluconazole et l'azithromycine.

Anticoagulants

Dans une étude d'interaction, une augmentation du temps de prothrombine (12%) a été observée suite à l'administration de warfarine chez des volontaires sains recevant du fluconazole. Dans le cadre des expériences postmarketing, comme avec d'autres antifongiques azolés, des hémorragies (contusions, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, hématurie et méléna) ainsi qu'une augmentation concomitante du temps de prothrombine ont été observées chez les patients traités simultanément avec du fluconazole et de la warfarine. En cas d'administration concomitante de fluconazole et de dérivés de la coumarine, le temps de Quick devrait être régulièrement contrôlé et la dose des anticoagulants adaptée en conséquence.

Sulfonylurées

Le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfonylurées orales (chlorpropamide, glibenclamide,

glipizide et tolbutamide) administrées simultanément à des volontaires sains. Chez les patients diabétiques traités par des sulfonylurées orales, il convient de contrôler rigoureusement la glycémie en cas d'administration concomitante de Fluconazole Labatec 2 mg/ mL, afin de limiter au maximum le risque d'hypoglycémie.

Hydrochlorothiazide

Une étude d'interaction pharmacocinétique chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide (doses multiples) et de fluconazole entraînait une augmentation de 40% de la concentration plasmatique de fluconazole. Une telle hausse de la concentration ne nécessite pas une adaptation posologique lors de l'administration simultanée de diurétiques et de fluconazole. Il faut toutefois tenir compte de cette interaction chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Phénytoïne

L'administration concomitante de fluconazole et de phénytoïne peut provoquer une augmentation cliniquement significative des concentrations de phénytoïne. Lorsqu'une administration concomitante des deux produits est nécessaire, il convient de contrôler régulièrement les concentrations plasmatiques de phénytoïne et d'adapter sa posologie en conséquence.

Contraceptifs oraux

Trois études pharmacocinétiques ont été menées avec un contraceptif oral combiné et le fluconazole (doses répétées). L'administration de 50 mg par jour de fluconazole n'a eu aucun effet significatif sur le taux des deux hormones, mais l'administration de 200 mg de fluconazole par jour a entraîné une augmentation de 40% de l'AUC (aire sous la courbe) de l'éthinylestradiol et de 24% de celle du lévonorgestrel. Dans une étude avec administration de 300 mg de fluconazole par semaine, l'AUC de l'éthinylestradiol a augmenté de 24% et celle de la noréthindrone de 13%. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole par jour et de contraceptifs oraux combinés peut retarder l'hémorragie de privation.
Ni les concentrations plasmatiques de testostérone chez l'homme, ni les concentrations plasmatiques d'hormones stéroïdes chez la femme en âge de procréer n'ont été influencées par l'administration de 50 mg de fluconazole par jour pendant 28 jours. Des doses journalières de 200 à 400 mg de fluconazole ne modifient pas de façon cliniquement significative les concentrations de stéroïdes endogènes ou la sécrétion de cortisol induite par l'ACTH chez des sujets volontaires sains de sexe masculin.

Rifampicine

L'administration concomitante de fluconazole et de rifampicine peut entraîner une réduction de 25% de l'AUC (aire sous la courbe de concentration en fonction du temps) et de 20% de la demi-vie du fluconazole. Lors d'un traitement concomitant par la rifampicine, une augmentation de la dose de fluconazole devra donc être envisagée.

Ciclosporine

Une étude pharmacocinétique portant sur des patients ayant subi une transplantation rénale a montré que l'administration journalière de 200 mg de fluconazole entraîne une augmentation lente des concentrations de ciclosporine. Cependant, lors d'une autre étude avec des doses répétées de 100 mg par jour de fluconazole chez des patients ayant subi une transplantation de moelle osseuse, le fluconazole n'a exercé aucune influence sur les concentrations de ciclosporine. Sous traitement de fluconazole, il est donc recommandé de surveiller étroitement les taux de ciclosporine et d'en adapter la posologie si nécessaire.

Théophylline

Lors d'une étude d'interaction contrôlée par placebo, l'administration journalière de 200 mg de fluconazole pendant 14 jours a induit une diminution de 18% du taux de la clairance plasmatique moyenne de la théophylline. Les patients qui reçoivent de fortes doses de théophylline ou qui pour d'autres raisons présentent un plus grand risque d'intoxication par la théophylline devraient être surveillés attentivement pendant le traitement par fluconazole afin de déceler rapidement tout signe d'intoxication par la théophylline.
Le traitement devrait être adapté en conséquence dès l'apparition d'éventuels signes de toxicité.

Terfénadine

Des cas sévères d'arythmies cardiaques secondaire à la prolongation de l'intervalle QTc ayant été observés chez des patients recevant simultanément des antifongiques azolés et de la terfénadine, des études d'interaction ont été effectuées.

Une étude avec 200 mg de fluconazole par jour n'a pas montré de prolongation du QTc. Dans une autre étude avec 400 mg et 800 mg de fluconazole par jour, les concentrations plasmatiques de la terfénadine ont augmenté de façon significative. Etant donné l'absence de moyens de surveillance dans la pratique clinique, l'administration concomitante de fluconazole et de terfénadine est contre-indiquée (cf. chapitre «Contre-indications»).

Cisapride

Des incidents cardiaques, dont des torsades de pointes, ont été rapportés lors de l'administration simultanée de fluconazole et de cisapride. Une étude contrôlée a montré que la co-administration de fluconazole dosé à 200 mg une fois par jour et de cisapride dosé à 20 mg 4 fois par jour a entraîné une augmentation significative des taux plasmatiques de cisapride et un allongement de l'intervalle QT. L'administration concomitante de cisapride chez les patients qui reçoivent du fluconazole est contre-indiquée (voir «Contre-indications»).

Rifabutine

Des rapports font état d'une interaction entre le fluconazole et la rifabutine, conduisant à une augmentation des concentrations sériques de la rifabutine. Des cas d'uvéite ont été rapportés lors de l'administration concomitante de ces substances. Il convient donc de surveiller attentivement les patients recevant simultanément du fluconazole et de la rifabutine.

Tacrolimus

Il existe des rapports faisant état d'une interaction liée à l'administration simultanée de fluconazole et de tacrolimus. Cette interaction conduit à une élévation des concentrations sériques du tacrolimus et peut provoquer une atteinte néphrotoxique. Les patients qui reçoivent du tacrolimus et du fluconazole doivent être surveillés attentivement.

Zidovudine (AZT)

Les résultats de deux études pharmacocinétiques ont montré une augmentation des concentrations de zidovudine, vraisemblablement en raison d'une diminution de la transformation de la zidovudine en son métabolite

principal. Dans l'une des études, les concentrations de zidovudine chez des patients atteints de SIDA ou d'ARC ont été déterminées avant et après l'administration de 200 mg/jour de fluconazole pendant 15 jours. Une augmentation significative (+20%) de l'AUC de la zidovudine a été observée.

Dans le cadre d'une seconde étude randomisée et croisée avec un traitement double, sur deux périodes, les concentrations de zidovudine ont été mesurées chez des patients infectés par le VIH. A deux occasions, séparées par un intervalle de 21 jours, les patients ont reçu 200 mg de zidovudine toutes les 8 heures, associés ou non à un traitement de 400 mg de fluconazole par jour, pendant 7 jours. L'AUC de la zidovudine a augmenté de façon significative (+74%) pendant l'administration concomitante du fluconazole. En conséquence, les patients soumis à un tel traitement associé doivent être surveillés attentivement dans l'éventualité d'effets secondaires liés à la zidovudine.

Benzodiazépines à brève durée d'action

Après administration orale de midazolam à des patients traités par fluconazole, une augmentation considérable de la concentration de midazolam et des altérations psychomotrices ont été observées. Cet effet semble être plus prononcé lors du traitement de fluconazole par voie orale que lors du traitement par voie intraveineuse. Lorsqu'un traitement par benzodiazépines est nécessaire chez les patients traités par fluconazole, une réduction de la dose des benzodiazépines doit être envisagée et le patient doit être surveillé en conséquence.

Autres médicaments

Des études d'interaction ont montré que la résorption du fluconazole administré par voie orale ne subit aucune modification significative lors de la prise simultanée de nourriture, de cimétidine ou d'antiacides, ni après une irradiation corporelle totale dans le cadre d'une transplantation médullaire.
Le médecin doit tenir compte du fait que, bien qu'aucune autre étude d'interaction médicamenteuse n'ait été effectuée, des interactions avec d'autres médicaments restent possibles.

Grossesse/Allaitement

On ne dispose d'aucune étude contrôlée adéquate chez la femme enceinte. Chez l'animal, des effets indésirables sur le fœtus ont été observés lorsque des doses élevées, induisant des symptômes d'intoxication chez la mère, étaient administrées (cf. «Données précliniques»).

Le fluconazole a rarement été utilisé chez la femme enceinte dans les indications approuvées. Lors de l'administration d'une dose unique de 150 mg de fluconazole à 42 femmes enceintes dans le cadre d'une étude d'observation (prescription-event monitoring study), aucun effet néfaste sur la grossesse ou l'enfant à naître n'a été observé.

Des cas d'anomalies congénitales multiples ont été rapportés chez des enfants dont la mère avait été traitée pendant trois mois ou plus avec des doses élevées de fluconazole (400 à 800 mg/jour) en raison d'une coccidioïdomycose (indication non approuvée).
Un lien entre l'administration du fluconazole et ces événements indésirables ne peut être exclu.

L'existence d'une grossesse doit être exclue avant le début d'un traitement de fluconazole à fortes doses. Dans une telle situation, il faut prévenir le risque de grossesse chez les femmes en âge de procréer par des mesures contraceptives adéquates maintenues jusqu'à 7 jours après la fin du traitement.

L'utilisation du fluconazole pendant la grossesse doit être évitée sauf si, en présence d'une infection fongique sévère ou potentiellement létale, les bénéfices attendus du fluconazole l'emportent sur les risques encourus par le foetus.

Utilisation pendant la période d'allaitement

Etant donné que des concentrations de fluconazole pratiquement aussi élevées que les concentrations plasmatiques ont été mesurées dans le lait maternel, l'utilisation de Fluconazole Labatec 2 mg/ mL pendant la période d'allaitement est déconseillée.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

L'expérience acquise indique qu'un traitement par le fluconazole n'altère pas la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Effets indésirables

Chez certains patients, notamment chez ceux souffrant de maladies primaires sévères telles que SIDA ou cancer, des anomalies des fonctions rénale et hépatique et des troubles hématologiques telles qu'une éosinophilie et une anémie (cf. «Mises en garde et précautions») ont été observées pendant un traitement par Fluconazole ou par d'autres préparations comparables. Leur signification clinique et leur lien de causalité avec le traitement par Fluconazole ne sont toutefois pas clairs.

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par le fluconazole avec la fréquence suivante: très fréquents >1/10, fréquents >1/100 et <1/10, occasionnels >1/1'000 et <1/100 et rares <1/1'000.

Circulation sanguine et lymphatique

Rares: Agranulocytose, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie.

Système immunitaire

Rares: Anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Occasionnels: Hypokaliémie.

Rares: Hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie.

Troubles psychiatriques

Occasionnels: Insomnie, somnolence.

Système nerveux

Fréquents: Céphalées.

Occasionnels: Vertiges, convulsions, dysgueusie, paresthésies, tremblements.

Oreille et conduit auditif

Occasionnels: Vertiges rotationnels.

Cœur

Rares: Torsade de pointes, allongement de QT.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents: Douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements.

Occasionnels: Dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale.

Foie et bile

Fréquents: Augmentation des l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines.

Occasionnels: Destruction des hépatocytes, cholestase, ictère, augmentation de la bilirubine.

Rares: Insuffisance hépatique, nécrose hépatocellulaire, hépatite.

Peau

Fréquents: Exanthème.

Occasionnels: Prurit, urticaire, transpiration accrue, exanthème médicamenteux.

Rares: Dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée, angiooedème, oedème facial, alopécie.

Système musculosquelettique

Occasionnels: Myalgie.

Troubles généraux

Occasionnels: Fatigue, malaise, asthénie, fièvre.

Surdosage

Des cas de surdosage de fluconazole ont été rapportés. Un patient de 42 ans infecté par le VIH a développé une encéphalopathie toxique accompagnée d'hallucinations et d'un comportement paranoïde après avoir, selon le rapport, ingéré 8200 mg de fluconazole. Le patient a été hospitalisé et son état s'est normalisé en 48 heures.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique (avec mesures de soutien et, si nécessaire, un lavage gastrique) est indiqué.

Le fluconazole est essentiellement excrété dans l'urine; une diurèse forcée pourrait donc favoriser son élimination.

Une séance d'hémodialyse de 3 heures réduit les concentrations plasmatiques de 50% environ.

Propriétés/Effets

Code ATC: J02AC01

Pharmacodynamie

Le fluconazole est un antifongique triazolé qui inhibe de façon spécifique la synthèse des stérols fongiques. Le fluconazole agit spécifiquement sur les enzymes fongiques dépendantes du cytochrome P450.

Dans le modèle animal, le fluconazole s'est avéré efficace aussi bien après administration orale que parentérale pour traiter les infections fongiques. Son efficacité a été démontrée lors des infections fongiques opportunistes suivantes:

– infections à Candida sp., y compris la candidose systémique chez l'animal immunodéficient;

– infections à Cryptococcus neoformans, y compris les infections intracrâniennes;

– infections à Microsporum sp. et

– infections à Trichophyton sp.

En outre, l'efficacité du fluconazole a été démontrée sur le modèle animal lors des infections fongiques endémiques suivantes:

– infections dues à Blastomyces dermatitidis;

– infections à Coccidioides immitis, y compris les infections intracrâniennes, et

– infections à Histoplasma capsulatum chez des animaux normaux et immunosupprimés.

Des surinfections par des espèces de Candida qui n'appartiennent pas à Candida albicans ont été rapportées. Ces espèces de Candida (par exemple Candida krusei) sont souvent insensibles au fluconazole. Le cas échéant, de telles situations nécessitent un traitement antifongique alternatif.

Spectre d'activité in vitro	Valeurs CMI (mg/l)
Candida albicans*	0,39
Autres espèces de Candida sp.	0,19–25
Cryptococcus neoformans**	1,25
Microsporum sp.	9,4–50
Trichophyton sp.	37,5–100
Aspergillus sp.	>100

* Moyenne géométrique sur 159 isolats.
** Moyenne géométrique sur 5 isolats.

Il a été montré qu'il n'existe qu'une faible corrélation entre les valeurs des CMI in vitro et l'activité in vivo du fluconazole. Cela a également été observé avec d'autres antifongiques azolés. In vivo, la majorité des champignons montrent une sensibilité au fluconazole plus élevée qu'in vitro.

Pharmacocinétique

Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole en administration intraveineuse et orale sont semblables. Après administration orale, le fluconazole est bien résorbé,

les concentrations plasmatiques et la biodisponibilité systémique atteignent plus de 90% de celles obtenues après administration intraveineuse. La résorption après administration orale n'est pas influencée par la prise simultanée de nourriture. Chez le sujet à jeun, les concentrations plasmatiques maximales surviennent environ 0,5 à 1,5 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose administrée. Les pics de concentration plasmatique après une administration unique orale de 100 mg et de 400 mg de fluconazole sont de 1,9 mg/l et de 6,7 mg/l respectivement. Une administration orale pendant 6 à 10 jours conduit à une concentration plasmatique maximale 2,5 fois plus élevée que celle obtenue après une dose unique. Les concentrations plasmatiques 15 minutes après une perfusion de 50 mg et de 100 mg sur 30 minutes sont de 0,94 mg/l et de 2,1 mg/l respectivement. Une administration quotidienne unique permet d'atteindre 90% de la concentration plasmatique à l'état d'équilibre après 4 à 5 jours. Si la dose est doublée le premier jour, les 90% de la concentration plasmatique observée à l'état d'équilibre sont atteints dès le 2ème jour déjà.

Distribution

Le volume de distribution est proche de celui de l'eau corporelle totale (0,8 l/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est faible (12%). Les concentrations dans la salive et dans les expectorations sont semblables aux concentrations plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les concentrations de fluconazole dans le liquide céphalorachidien atteignent 80% des concentrations plasmatiques. En l'absence d'inflammation méningée, les concentrations dans le liquide céphalorachidien représentent 60% des concentrations plasmatiques.

Dans la couche cornée, dans l'épiderme et dans les glandes sudoripares, le fluconazole atteint des concentrations cutanées élevées, qui dépassent les concentrations sériques. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. Lors de l'administration d'une dose journalière de 50 mg en une seule prise pendant 12 jours, les concentrations de fluconazole dans la couche cornée étaient de 73,3 µg/g après 12 jours; elles atteignaient encore 5,8 µg/g sept jours après l'arrêt du traitement. Pour une posologie de 150 mg une fois par semaine pendant 2 semaines, la concentration maximale dans la couche cornée était de 23,4 µg/g le 7ème jour et de 7,1 µg/g 7 jours après la deuxième dose.

Le fluconazole passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel.

Élimination

La demi-vie plasmatique est d'environ 30 heures. Le fluconazole est essentiellement excrété par voie rénale; 80% de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. On n'a pas détecté de métabolites circulants.

La longue demi-vie plasmatique permet l'administration d'une dose unique en cas de candidose vaginale et l'administration d'une dose quotidienne ou d'une dose hebdomadaire dans les autres indications.

Le fluconazole agit spécifiquement sur les enzymes fongiques dépendantes du cytochrome P450. Le fluconazole n'influence ni les concentrations plasmatiques de testostérone chez l'homme ni les concentrations d'hormones stéroïdes chez la femme en âge de procréer.

Cinétique pour certains groupes de patients

Insuffisance rénale

Une réduction de la fonction rénale influence considérablement la pharmacocinétique du fluconazole. Il existe un rapport inverse entre la demi-vie d'élimination de la substance et la clairance de la créatinine. En cas d'insuffisance rénale, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de fluconazole (cf. «Instructions spéciales pour le dosage: Patients présentant une fonction rénale réduite»).

Hémodialyse

Une hémodialyse de 3 heures réduit les concentrations plasmatiques de fluconazole de 50% environ.

Pharmacocinétique chez l'enfant

La demi-vie du fluconazole est plus courte chez l'enfant (environ 20 heures) que chez l'adulte (environ 30 heures).

Le volume de distribution est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte: 950 mL/kg chez les enfants dont l'âge moyen est de 6 mois et 880 mL/kg chez les enfants dont l'âge moyen est de 10 ans.

Chez l'enfant, la clairance systémique est environ deux fois plus élevée que chez l'adulte.

Données pharmacocinétiques chez les enfants

Age	Posologie (mg/kg)	N	Demi-vie (heures)
11 jours - 11 mois	IV, dose unique de 3 mg/kg	9	23 (17–30)
9 mois - 13 ans	Suspension orale, dose unique 2 mg/kg	16	25,0 (16–45)
9 mois – 13 ans	Suspension orale, dose unique 8 mg/kg	14	19,5 (10–59)
5 ans – 15 ans	IV, doses multiples 2 mg/kg	4	17,4* (15–20)
5 ans – 15 ans	IV, doses multiples 4 mg/kg	5	15,2* (9–24)
5 ans – 15 ans	IV, doses multiples 8 mg/kg	7	17,6* (10–26)
5 ans – 15 ans	Suspension orale, doses multiples 3 mg/kg	11	15,5 (11–22)

Age	Vd (mL/kg)	Cmax (µg/mL)	AUC (µg × h/mL)
11 jours 11 mois	949 (760-1270)	-	110,1 (76–134)
9 mois - 13 ans	-	2,9	94,7 (48–164)
9 mois – 13 ans	-	9,77	362,5 (131–725)
5 ans – 15 ans	722 (484– 1004)	5,5; N= 5	67,4 (51–84)
5 ans –	729	11,4;	139,1

15 ans	(467– 1044)	N= 7	(58–192)
5 ans – 15 ans	1069 (725– 1680)	14,1; N= 8	196,7 (134–247)
5 ans – 15 ans	-	5,27	41,6 (32–59)

* Déterminée le dernier jour.

Avec une administration journalière unique, l'état d'équilibre de concentrations minimales (C_{min}) a été atteint après environ 4 à 5 jours chez les enfants et après 6 jours chez les adultes.

Prématurés (âge de gestation environ 28 semaines)

Des prématurés ont été traités par l'administration intraveineuse de 6 mg/kg PC de fluconazole tous les trois jours. Le traitement intraveineux a duré au maximum 5 jours, période durant laquelle les prématurés se trouvaient en unité de soins intensifs. La demi-vie moyenne du fluconazole était de 74 heures (44–185 heures) le premier jour. Celle-ci a ensuite diminué au fil du temps et était de 53 heures en moyenne (30–131 heures) au 7ème jour et de 47 heures en moyenne (27–68 heures) au 13ème jour.

L'AUC (aire sous la courbe) était de 271 µg × h/mL (173–385) le premier jour. Elle a tout d'abord augmenté pour atteindre 490 µg × h/mL (292–734) en moyenne au 7ème jour. Elle a ensuite diminué et était de 360 µg × h/mL (167–566) en moyenne au 13ème jour.

Le volume de distribution était de 1'183 mL/kg (1'070–1'470 mL/kg) le premier jour; avec le temps, il a augmenté pour atteindre 1'184 mL/kg (510–2'130 mL/kg) au 7ème jour et 1'328 mL/kg (1'040–1'680 mL/kg) au 13ème jour.

Pharmacocinétique chez le patient âgé

Dans une étude pharmacocinétique menée chez 22 volontaires d'au moins 65 ans, une dose unique de 50 mg de fluconazole a été administrée. Dix de ces patients ont reçu un diurétique simultanément. Le pic plasmatique (C_{max}) s'élevait à 1,54 µg/mL et a été atteint 1,2 heures après l'administration. L'AUC moyenne s'élevait à 76,4 ± 20,3 µg × h/mL et la demi-vie terminale moyenne était de 46,2 heures. Ces valeurs pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs correspondantes mesurées chez des jeunes volontaires de sexe masculin. De plus, les valeurs de la clairance de la créatinine (74 mL/min), du pourcentage de la quantité de substance inchangée dans l'urine (0–24 h, 22%) ainsi que de la clairance rénale estimée du fluconazole (0,124 mL/min/kg) étaient en général plus basses chez les patients âgés que chez les volontaires plus jeunes. Ces résultats montrent que la modification de la disposition observée chez le patient âgé est due à la limitation de la fonction rénale qui représente une caractéristique de ce groupe. Une représentation graphique de la demi-vie d'élimination terminale et de la clairance de la créatinine de chaque volontaire comparée à la courbe demi-vie/clairance de la créatinine obtenue par simulation avec des volontaires sains et des patients ayant une insuffisance rénale de gravité diverse, a montré que 21 parmi 22 volontaires se trouvent dans l'intervalle de confiance de 95% de la courbe demi-vie/clairance de la créatinine obtenue par simulation. Ces résultats concordent avec l'hypothèse selon laquelle la limitation de la fonction rénale, attendue chez la personne âgée, est responsable des valeurs pharmacocinétiques plus élevées chez la personne âgée par rapport aux valeurs obtenues chez les volontaires jeunes de sexe masculin.

Données précliniques

Carcinogénicité

Des études au long cours menées sur des souris et des rats qui ont reçu du fluconazole durant 24 mois à des doses journalières orales de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ou 10 mg/kg (environ 2 à 7 fois la dose recommandée chez l'homme) n'ont mis en évidence aucun indice de potentiel cancérogène du fluconazole.

Les rats mâles, traités par 5 mg et 10 mg de fluconazole/kg/jour, ont présenté une incidence accrue d'adénomes hépatocellulaires.

Mutagénicité

Les études de mutagénicité avec le fluconazole, portant sur quatre souches de S. typhimurium et sur le système des cellules L5178Y de lymphome chez la souris, avec et sans activité métabolique, sont restées négatives.

Les études cytogénétiques in vivo (cellules de moelle osseuse de souris après administration orale de fluconazole) et les études in vitro (lymphocytes humains dans une solution contenant 1'000 µg/mL de fluconazole) n'ont mis en évidence aucun indice de mutations chromosomiques.

Fertilité

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été influencée par l'administration quotidienne de 5 mg, 10 mg ou 20 mg de fluconazole p.o., respectivement de 5 mg, 25 mg ou 75 mg de fluconazole/kg en i.v. bien que la gestation ait été légèrement prolongée pour des doses orales de 20 mg/kg.

Toxicité de reproduction

Dans des études d'embryotoxicité menées sur des rats, des dosages de 5 ou 10 mg/kg n'ont pas eu d'influence sur le foetus. A des dosages de 25 mg/kg et 50 mg/kg ou plus, des anomalies anatomiques (côte supplémentaire, dilatation des bassinets) ainsi qu'un retard de l'ossification ont été observés à une fréquence accrue. Chez les rats qui ont reçu des doses allant de 80 mg/kg à 320 mg/kg (environ 20 à 60 fois la dose recommandée chez l'homme), des anomalies foetales telles que des côtes ondulées, un palatoschizis et une ossification crâniofaciale défectueuse ont été fréquemment observés. En outre, le taux de mortalité était accru. Ces effets s'accompagnent d'une inhibition de la synthèse des œstrogènes chez les rats et sont probablement la conséquence de l'effet connu d'une diminution du taux d'œstrogènes sur la grossesse, l'organogenèse et la naissance.

Chez les lapins en gestation, une altération de la prise pondérale a été observée pour tous les dosages du fluconazole. A des doses supérieures à 20 mg/kg, des avortements se sont produits.

Dans une étude périnatale menée sur des rats traités par 5 mg/kg, 20 mg/kg et 40 mg/kg de fluconazole i.v., une dystocie et une prolongation de la mise bas ont été observées chez certains animaux à la posologie de 20 mg/kg (environ 5 à 15 fois la posologie recommandée chez l'homme) et à la posologie de 40 mg/kg; ces manifestations n'ont cependant pas été observées pour une posologie de 5 mg/kg.

A ces doses, les naissances compliquées étaient accompagnées d'une légère augmentation du nombre de mort-nés et d'une diminution de celui des nouveau-nés survivants.

Chez les rats, l'effet sur la naissance peut être imputé à l'effet antioestrogénique, spécifique à l'espèce, des hautes doses de fluconazole.

Chez les femmes traitées par fluconazole, ces modifications hormonales n'ont pas été observées.

Remarques particulières

Incompatibilités

Bien qu'aucune incompatibilité spécifique ne soit connue, le mélange avec d'autres médicaments avant la perfusion est déconseillé.

Stabilité

La solution de perfusion ne contient aucun agent conservateur. Pour des raisons microbiologiques, la solution prête à l'emploi doit être utilisée aussitôt après ouverture.

Fluconazole Labatec 2 mg/ mL ne doit pas être administré au-delà de la date de péremption figurant sur l'emballage après la mention «EXP».

Remarque concernant le stockage

Conserver Fluconazole Labatec 2 mg/ mL dans l'emballage original, à température ambiante (15–25 °C) et hors de la portée des enfants.

Ne pas conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Numéro d'autorisation

59527 (Swissmedic).

Présentation

Fluconazole Labatec 2 mg/ mL, solution pour perfusion

100 mg – 50 mL : flacon perforable 1 [B].

Fluconazole Labatec 2 mg/ mL, solution pour perfusion

200 mg – 100 mL : flacon perforable 1 [B].

Fluconazole Labatec 2 mg/ mL, solution pour perfusion

400 mg – 200 mL : poche 1 [B].

Titulaire de l'autorisation

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).

Mise à jour de l'information

Mars 2010.